

Antoni Ferenc András

**Neuropeptidek és mellékvese szteroid hormonok kölcsönhatásai az adrenokortikotropin
elválasztás hipotalamikus szabályozásában**

c. MTA Doktori Pályázatának bírálata

bíráló: Nyakas Csaba, MTA doktora

Általános vélemény

A színvonalas, nemzetközileg is kiemelkedő tudományos munka, jelentős segítséget adott a kortikotrop sejtek ACTH szabályozásának, valamint az e sejtekre ható glukokortikoid visszacsatolási mechanizmusnak a megismeréséhez. Míg a hipotalamikus neuropeptidek közül a CRF és az AVP adenohipofízisre kifejtett hatásának kutatása döntően a klasszikus neuroendokrinológia időszakára esett, addig a glukokortikoid visszacsatolás intracelluláris szignalizációs útjainak kutatása egy későbbi időszakban teljesedett ki. Mind a két kutatási terület önmagában is izgalmas és ígéretes, de a pályázat szükségszerűen összekötötte e két kutatási területet.

Ismerten a magyar neuroendokrinológiai kutató helyek mindig is a világ élvonalához tartoztak, Antoni Ferenc jelentősen hozzájárult ehhez a sikerhez, valamint angliai tartózkodása alatt is tovább szélesítette ezt az elismertséget.

Tudományos eredmények és értékelésük

1. A pályázat a téziseket és az 5.1. pontban felsorolt 24 db. közleményt teljes terjedelemben adja közre. E felsorolt közlemények megjelenési ideje (darabszám szerint), valamint a kiemelt további az 5.3. pontban cím szerint megemlített közlemények (összefoglaló jellegűek is) a következők:

<u>időtartam</u>	<u>5.1.teljes</u>	<u>5.3.felsorolt</u>
1980-85	2	
1986-90	9	3
1991-95	5	2
1996-2000	3	1
2001-5	4	
2006-10	1	2
2011		1
	24	9

Ezek a közlemények képezik tehát a pályázat szakmai anyagának magját, szám szerint összesen 33 közlemény. Az 5.3. pont ezen felül még számos további csatolható és figyelembe vehető közleményt is említ. Ez a gazdag tudományos anyag csak megerősíti a fenn mondottakat.

2. A pályamű 3 részre tagozódik: (2.1.) Az AVP szerepe az ACTH hipotalamikus szabályozásában, (2.2.) A glukokortikoid visszacsatolós gátlás mechanizmusa az adrenotrop sejtekben, és (2.3.) A cGMP szerepe az ACTH szabályozásában. Mindhárom résztémában nemzetközileg is fajsúlyos közlemények születtek, a közlemények hiteles adatokat tartalmaznak, a kapott eredmények értékelése konkrét és egyértelmű.

3. A kandidátusi értekezéstől majdnem 20 év telt el, így nem meglepő, hogy a jelen pályázat anyagának egy jelentős része az 1986-90-es és az 1991-95-ös évekre datálódik. Azonban bizonyított, hogy a korábbi tudományos fokozat megszerzését követően jelentős eredeti tudományos eredmények kerültek bemutatásra.

4. Ennek kapcsán felmerülhet pár kérdés, ami inkább diszkussziós jellegű, mert a nagyszámú új megfigyelés teljességében nem kerülhet értékelésre egy bíráló által. Ezért feltennék két kérdést: (1) hogy érzí a jelölt, a „korábbi” munkáiban (1980-as évek, 90-es évek eleje) megfogalmazott megállapítások közül melyek lettek maradandóak és továbbra is irányadóak és melyek kerültek módosításra, kiegészítésre az évek során? – lehetne említeni erre egy-két kiemelt példát?, (2) melyek azok az eredmények, amelyek a legjelentősebb hatással, „impakttal” rendelkeznek világviszonylatban? Jó lenne hallani erre is egy-két (a prioritási sor csúcsán) lévő példát! A legfontosabb szintézisek általában megjelennek szemléletes összefoglaló ábrákban vagy táblázatokban. Jó lett volna látni pár frappáns ábrát ebből a fajtából, amelyek a legújabb, kiemelhető koncepciókat szemléltetik, akár az összefoglaló közleményekből kiragadva, vagy esetleg célzottan a jelen alkalomra elkészített új formában. Itt még javasolható, hogy a bemutató előadásban kerüljön ez a kérdés a pályázó tetszése szerinti kezelésre.

Részletesebb megbeszélési kérdések

2.1.1.

Az ismertetett első 2 közlemény (5.1.) konklúziója az, hogy az AVP hatása még ismeretlen membrán receptorokon keresztül megy végbe. Az 1987-es cikke a szerzőnek elképzelhetőnek tartja a V3-as receptort, vagy a receptor "cross-talk" jelenség fontosságát. Az identifikált receptor 1995-ben fogalmazódott meg a V_{1b} receptor formájában (Lolait és mtsai, a pályázatban idézett). Kérdésem: a „cross-talk” receptor hatás lehetőségét érdemes-e még fenntartani? Van-e erre konkrét bizonyíték?

A 3.1. pont a hipofízeális AVP receptorra tér vissza. Egyetértek azzal, hogy az AVP receptorok tárgyalásának szűkebb témakörébe csak a depresszió és az anxiétás tartozik bele, ahogy az ezzel kapcsolatos gyógyszeripari próbálkozások is meg lettek említve. Az AVP-glukokortikoid interakciót tekintve, azonban, felmerül az a kérdés is, hogy a krónikus hiperkortikalizmust követő fokozott agyi degenerációt csökkenti-e az AVP hatása tekintettel az interakcióra? Egashira és mtsai (2009, J Pharmacol Sci 109:44) közölték, hogy a V1aR és V1bR KO egerekben csökken az anxiétás, de a tanulási teljesítmény és a „sensorimotor gating” is csökken, ami a tanulást gátlását jelenti. Feltételezhető, hogy a V1aR agonista hatás prokognitív. Ez a lehetőség találkozik egy másik hazai kiemelkedő iskola megfigyeléseivel, miszerint az AVP-nak van prokognitív hatása. Mi erről a jelölt véleménye?

2.1.3.

A 8-as közleményben a PVN lézió csökkentette a CRF koncentrációt, de nem csökkentette az AVP szintet az EM-ban. Mivel a parvocellularis neuronok AVP-t is tartalmaznak, hogy magyarázható ez az eredmény?

A magnocelluláris neuronokból az *en passant* varikozitások (axon kapcsolatok) valószínűen adnak le hormonokat, így AVP-t is a környezetükbe, az EM belső rétegeiben, míg a parvocellularis

rostokban lévő AVP eljut az axon végződésekhöz, a preszinaptikus típusú struktúrához egészen az EM külső rétegeihez. Az izolált EM szövet, amin a megfigyelések történtek, átvágja mind a kétfajta axon típust, a magnocellulárist valószínűen két helyen is, és a kérdés az, hogy *in vitro* körülmények között az előbb említett anatómiai sajátosságok lehetnek-e befolyásoló technikai tényezők a mérhető CRF és AVP koncentrációkra és e peptidek „release”-ének nagyságára (lásd 6-os cikket is)?

2.3. Glukokortikoid feedback

A glukokortikoid feedback hatás időfüggvényében 3 különböző fázist különít el a szerző: „fast, rate-sensitive feedback inhibition”, „early delayed feedback inhibition” és „delayed feedback inhibition”. Mások a két utóbbi fázist „peak-sensitive feedback inhibition”-nak nevezik. A gyors, rate-sensitive visszacsatolási gátlás nem észlelhető a hipofízis szintjén – a szerző tapasztalatai alapján, de jelentős lehet ennek a visszacsatolási formának a funkciója pl. depresszióban, ahol emberen kimutatták, hogy nem működik a glukokortikoid visszacsatolás rate-sensitive formája (Young és mtsai, 1991; Arch Gen Psychiatry 48:693).

A hipofízisben az AVP gátolja a glukokortikoid által kiváltott korai késleltetett visszacsatolási gátlást, melynek mechanizmusát tisztázták a szerző és mtsai, és a cAMP-nek tulajdonítanak jelentős szerepet. Az AVP tehát gátolja a kortikotróp sejtek glukokortikoid érzékenységét. Megemlíthető, hogy idős korú patkányokban mind a „rate-sensitive”, mind a „level-sensitive” glukokortikoid visszacsatolás gátlódik, visszaszorul, ami végső soron progresszív neurodegenerációhoz vezethet a magas kortikoszteron szint miatt (Sapolsky és mtsai, 1986, Neurobiol Aging 7:331). A glukokortikoid (GK) visszacsatolás gátlásának hátrányaira tehát van bőven példa a patológiában. Ezek alapján hogyan tekintsünk az AVP GK visszacsatolást gátló hatására a kortikotrop sejtekben? Ez egy patológiás vagy fiziológiás folyamat, vagy mindkettő, ami a körülményektől függ? A fiziológiás folyamat mikor csap át patológiásba? Kondicionálhatók-e az AVP antiglukokortikoid szignalizációs útvjai?

Érdekeseek az említett Deuster és mtsai cikkei (1998, 2000), amit idéz a pályázat. Ezek szerint „fiziológiás” körülmények között is tapasztalható viszonylagos DEX non-szuppresszív állapot, pl. intenzív fizikai aktivitásra, ami stressz is, és ez az adottság felszínre kerülhet. Ezekben a kísérletekben az AVP jelentősen emelkedett 15 perccel a testedzés megkezdése után (csúcérték), az ACTH csúcs kismértékben késett ehhez képest, de a plazma laktát szint, az AVP csúccsal megegyezően, szintén 15 perccel a tréning megkezdése után érte el a maximumot. Felmerül a kérdés, hogy a szűkebb értelemben vett neuroendokrin szabályozás kiegészítéséhez figyelembe kell-e venni az anyagcsere mutatókat, pl. a glukóz felhasználást, vagy a laktát termelést, vagy ez utóbbit együtt az acidózissal? Pl. a sav-bázis egyensúly és egyéb fiziológiás változók (hipoxia, hiper- vagy hipoglikémia, stb) a mindennapi élet során miképpen kondicionálják a neuroendokrin szabályozási sémák hormonális útvonalait? Ez azért lenne fontos, (ez egy kis kitérés itt), mert az életmód is döntő patogenetikus tényező, és a depresszió kialakulásának prevencióját is körvonalazni lehetne.

Folytatva a kérdéseket, az akut és krónikus stressz megkülönböztetése mennyire fontos az AVP ismertetett hatásait illetően? Vannak adatok arra vonatkozóan, hogy a krónikus stressz jelentősen aktiválja az AVP gén expresszióját (Aguilera, 1994, Front Neuroendocrinol 15:321; Kovacs és Sawchenko, 1996, J Neurosci 16:262), ami a patológia irányába mutat. Kokain addikció utáni megvonás jelentős stressz és sokszorosára nő a perifériás ACTH és kortikoszteron szint, valamint a

PVN-ben az AVP, valamint a hipofízisben a V_{1b} és POMC mRNA szintje (Zhou és mtsai, 2011, Neuropsychopharmacology 36:2062).

2.3.4. és 2.3.5.

Az AVP a kortikotróp sejtekben többféle hatásmechanizmussal interferálhat a glukokortikoidok K^+ csatornákat gátló hatásával. Ez a diverzitás azt mutatja, hogy a szignalizációs utak variabilitása meglehetősen komplex ezekben a sejtekben. Ezen túlmenően adenilil ciklázok és még a protein kináz C szerepe is felmerül. Ez pl. az a téma, ami megérdemelt volna egy jól áttekinthető szemléltetést egy ügyes ábrának bemutatásával, amire korábban már utaltam, ami felvázolta volna az alternatív szignalizációs utakat.

A kortikotróp sejtek összehasonlítása a hippocampális neuronokkal is felvethető, legalábbis a jelen tézisek megbeszélése során. Idős patkány hippocampális neuronjaiban magas a Ca^{2+} -szint (Kirischuk és Verkhatsky, 1996, Life Sci 59:451), és a Ca^{2+} -aktiválta K^+ -csatornák gátlása jelen van, ami ún. „afterhyperpolarizációt”, azaz elnyúlt hiperpolarizációt eredményez (Landfield és Pitler, 1984, Science 226:1089). Landfield és Eldridge (1994, Ann N Y Acad Sci 746:308) szerint a hippocampális neuronok fokozott Ca^{2+} -szintjét a fokozott glukokortikoid termelés idézi elő, ami összefüggésbe hozható egy eltúlzott késleltetett feedback gátlással is. Az is ismert, hogy a tanulásban rosszul teljesítő idős patkányoknál a CA1 neuronoknál fokozott az elektromos ingerlésre kiváltott hiperpolarizáció (Tombaugh és mtsai, 2005, J Neurosci 25:2609). Mivel ebben az esetben a hippocampális neuronok jelentősen hiperpolarizáltak, feltehető, hogy az AVP-re jellemző membrán-depolarizációs hatás fontos szempont lehet pl. a terápiában. Mi erről a jelölt véleménye?

Ehhez a kérdéskörhöz hozzátehető, hogy öregedés során patkányban a fokozott HPA aktivitás egyik oka a parvocelluláris AVP termelés fokozódása (Hatzinger és mtsai, 2000, J Endocrinol 164:197), humán vonatkozásban a fokozott hipotalamikus AVP termelődés csak nőknél volt megfigyelhető (Ishunina és Swaab, 2002, Aging Res Rev 1:537). Az extrahipotalamikus régiókban emberen az öregedés során régió-specifikus az AVP termelődés változása, általában csökkenés figyelhető meg, másutt pedig változatlan AVP szinteket mértek. Alzheimer kórban viszont csökkent AVP szintet találtak a hippocampusban (Ishunina és Swaab, 2002). Tehát a fokozott AVP termelés a hipotalamusban öregedés során nem jár együtt a fokozott AVP expresszióval az extrahipotalamikus projekciós területeken, sőt inkább a csökkenés a jellemző.

Az itt felmerült kérdések diszkussziós jellegűek, kritikát nem fogalmaznak meg, esetleg újabb szempontokat vetnek fel, melyek hasznosak lehetnek egy nyilvános vitánál. Nem tartok igényt arra, hogy valamennyi itt felvetett kérdésre, témakörre választ kapjak, a pályázó szelekcióját is tisztelettel fogadom.

Visszaülva a fenti 'Tudományos eredmények értékelése' pontra, megállapítható, hogy a jelen pályázatban összefoglalt, hovatovább életmű értékű teljesítmény egyértelműen megérdemli, hogy az MTA doktora címet elnyerhesse a pályázó, és ezek alapján javaslom a pályázat nyilvános vitára bocsátását.

Budapest, 2013. február 21.

Nyakas Csaba